

(12) NACH DEM VEREIN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/83490 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 498/18,
A61K 31/535, A61P 9/12, 9/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04418

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2001 (19.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 21 069.4 28. April 2000 (28.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexan-
der [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal
(DE). ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Au-
gust-Macke-Weg 3, 42781 Haan (DE). KERN, Armin
[DE/DE]; Am Brucher Häuschen 105, 42109 Wuppertal
(DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). DEMBOWSKY,
Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Ave., Boston, MA 02116
(US).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

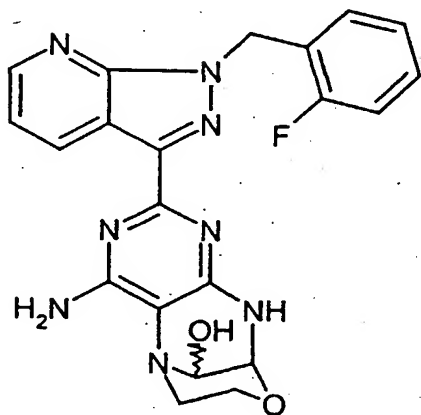
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTES PYRAZOLDERIVAT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a substituted pyrazole
derivative of formula (I), to a method for the production thereof,
and to its use as a medicament, in particular, as a medicament
for treating cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft
ein substituiertes Pyrazolderivat der Formel (I), ein Verfahren
zu seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel,
insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreis-
lauf-Erkrankungen.

WO 01/83490 A1

Substituiertes Pyrazolderivat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazolderivat, ein Verfahren zu
5 seiner Herstellung und seine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

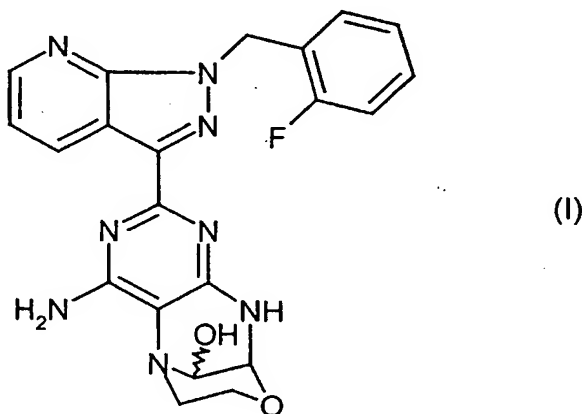
Es ist bereits bekannt, dass 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-
Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

WO 98/16223 offenbart die Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituiertes-Hetaryl)-kon-
densierten Pyrazolderivaten zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des
Herz-Kreislaufsystems und des Zentralnervensystems.

WO 98/16507 offenbart Heterocyclylmethyl-substituierte Pyrazolderivate und ihre
Verwendung bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 98/23619 offenbart ebenfalls substituierte Pyrazolderivate zur Behandlung von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein substituiertes Pyrazol-Derivat der Formel (I)



sowie dessen Isomere, Hydrate und Salze.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) kann auch in Hydratform oder in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindung können Salze des erfindungsgemäßen Stoffes mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindung sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindung kann in stereoisomeren Formen (Enantiomere) existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch deren Gemisch. Die Racemformen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zeigt ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Insbesondere führt sie zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärkt die erfindungs-
5 gemäßige Verbindung der Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Porphobilinogen, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie kann daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz,
10 stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombo-
15 lysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebene Verbindung der Formel (I) stellt auch einen Wirkstoff zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere ist sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignet sich auch
25 zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignet sich der Wirkstoff auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellt somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

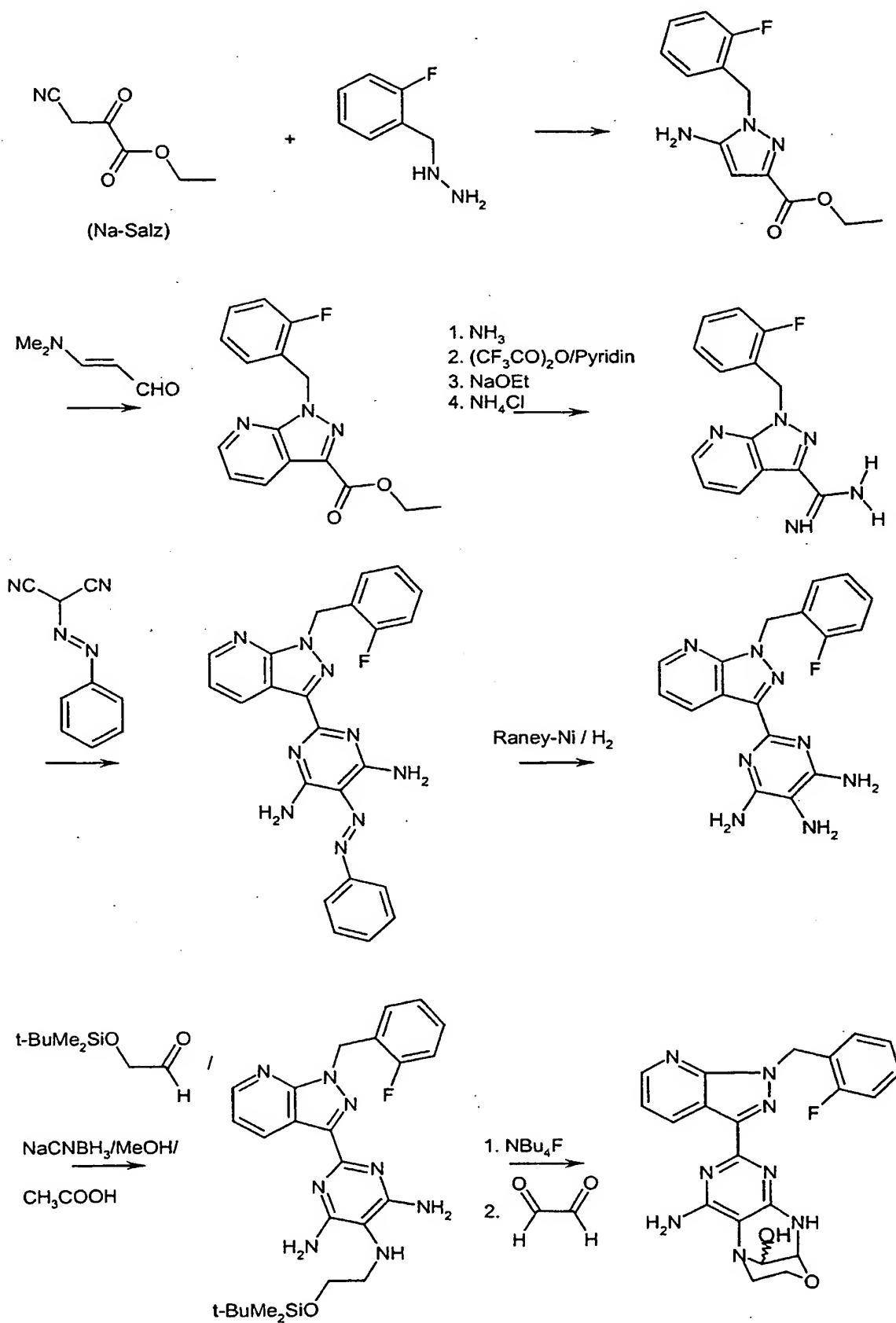
5 Auch eignet er sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso kann die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

10 Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddi-
15 nitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

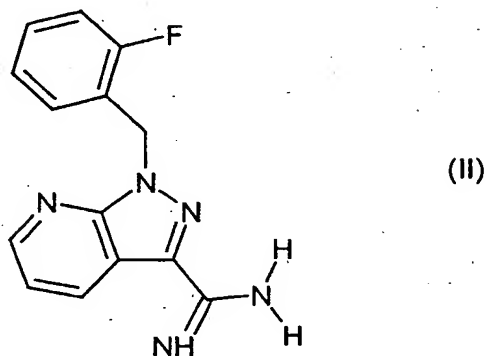
Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reif-
20 snyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) lässt sich gemäß folgendem
25 Reaktionsschema herstellen:

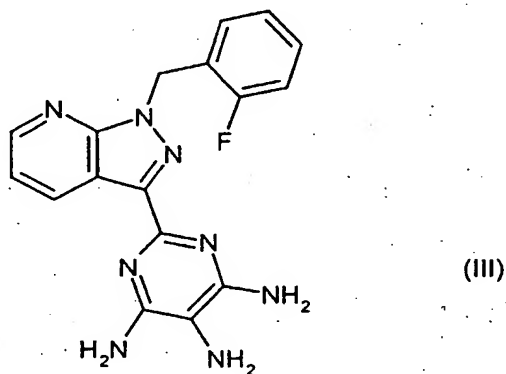


Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren für die Verbindung der Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, dass

5 die Verbindung der Formel (II)



10 mit Phenylazomalondinitril in Gegenwart einer Base und anschließende Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators zu der Verbindung der Formel (III)



15 umgesetzt wird, und diese anschließend durch Reaktion mit einem hydroxylgeschützten 2-Hydroxyacetaldehyd, Reduktion der erhaltenen Iminogruppe, Abspaltung der Hydroxy-Schutzgruppe und Umsetzung mit Glyoxal in die Verbindung der Formel (I) überführt wird.

Die Verbindung der Formel (II) ist in einer mehrstufigen Synthese aus dem literaturbekannten Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters (Borsche und Mantuffel, Liebigs. Ann. Chem. 1934, 512, 97) erhältlich. Durch dessen Umsetzung mit 2-Fluorbenzylhydrazin unter Erhitzen und Schutzgasatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan erhält man den 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester, der durch Umsetzung mit Dimethylaminoacrolein im sauren Medium unter Schutzgasatmosphäre und Erhitzen zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisiert. Dieses Pyridinderivat 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester wird durch eine mehrstufige Sequenz, bestehend aus Überführung des Esters mit Ammoniak in das entsprechende Amid, Dehydratisierung mit einem wasserentziehenden Mittel wie Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Nitrilderivat, Umsetzung des Nitrilderivats mit Natriummethylat und abschließende Reaktion mit Ammoniumchlorid in die Verbindung der Formel (II) überführt.

Die Synthese von Phenylazomalondinitril aus Anilin und Malondinitril durch Diazotierung ist literaturbekannt ((L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich J.Am.Chem.Soc. 1949, 71,533).

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit Phenylazomalondinitril erfolgt in Gegenwart einer Base. Als Basen können hierbei im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kaliumtert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt ist Natriummethanolat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Die Reaktion wird unter Erhitzen auf Temperaturen zwischen 60°C und 110°C und Normaldruck durchgeführt. Man lässt das Reaktionsgemisch etwa 5-24 Stunden, vorzugsweise 12 bis 24 Stunden reagieren.

Anschließend wird durch Spaltung der Azogruppe die Verbindung der Formel (III) erhalten. Als Reduktionsmittel können hierfür Metalle, insbesondere Zink, in Gegenwart von Mineralsäuren wie Salzsäure, Na_2SO_4 , Borane oder Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators verwendet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel.

Als Lösemittel können die vorstehend genannten Lösemittel eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist hierbei Dimethylformamid (DMF). Die Reaktion wird vorzugsweise unter Erwärmen, beispielsweise bei 50-80°C, und einem Wasserstoffdruck von 30 bis 80 bar, vorzugsweise 50 bis 70 bar durchgeführt. Man lässt die Reaktionspartner etwa 24 Stunden reagieren.

Die Verbindung der Formel (III) wird mit einem hydroxylgeschützten 2-Hydroxyacetaldehyd umgesetzt und anschließend die entstandene Iminogruppe reduziert. Als Schutzgruppen für die Hydroxyfunktion kommen die herkömmlichen, dem Fachmann

bekannten Hydroxylschutzgruppen in Frage. Bevorzugt ist die Verwendung einer Silylschutzgruppe, insbesondere der t-Butyldimethylsilylschutzgruppe.

Als Lösemittel können die vorstehend genannten Lösemittel eingesetzt werden.
5 Besonders bevorzugt ist hierbei Methanol. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt.

Die durch diese Umsetzung erhaltene Iminogruppe wird vorzugsweise in situ zur entsprechenden sekundären Aminogruppe reduziert.. Hierfür können die dem Fachmann
10 für diese Reaktion bekannten Reduktionsmittel wie Alkalimetallhydride, beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, Alkalimetalle wie Natrium in Ethanol oder Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators verwendet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Reduktion mit Natriumcyano-
borhydrid in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb. Die
15 Reduktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt und ist nach etwa 2 bis 8 Stunden, vorzugsweise nach etwa 3 bis 5 Stunden abgeschlossen.

Aus dem so erhaltenen hydroxylgeschützten Ethanolaminderivat wird die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) durch Entschützung der Hydroxylgruppe und anschließende Umsetzung mit Glyoxal erhalten. Die Wahl des Entschützungsmittels ist
20 abhängig von der gewählten Schutzgruppe. Im Fall der erfindungsgemäß bevorzugten Silylschutzgruppen können vorzugsweise Fluoridverbindungen wie Tetrabutylammoniumfluorid unter für diese Reaktionen herkömmlichen und dem Fachmann bekannten Bedingungen verwendet werden.

25

Die Reaktion mit Glyoxal, vorzugsweise in Form dessen Hydrats, wird unter Schutzgasatmosphäre, beispielsweise unter Stickstoff oder einem Edelgas wie Argon durchgeführt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur für etwa 12 bis 24 Stunden durchgeführt. Als Lösemittel kommen für diese letzten Schritte ebenfalls die vorstehend
30 genannten Lösemittel in Frage, wobei Tetrahydrofuran (THF) besonders bevorzugt ist.

Anstelle von Glyoxal können auch Acetalverbindungen davon – gegebenenfalls in Gegenwart von Säuren – eingesetzt werden.

5 Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Beispiele

Abkürzungen:

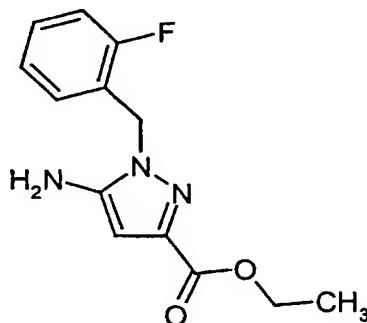
- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 MCPBA: m-Chlorperoxybenzoesäure
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25.15; org. Phase)

10

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

- T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
 T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)
15 C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
 C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

1. Herstellung von 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



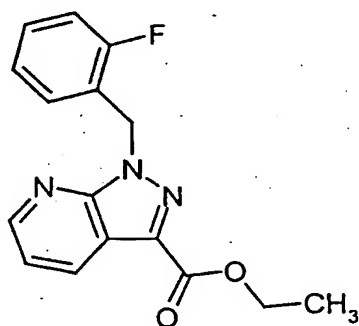
20

- 100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin
- 25

hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

5

2. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäure-ethylester



10

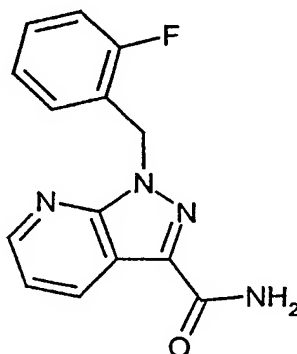
Die aus 1. erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

15

Smp. 85°C

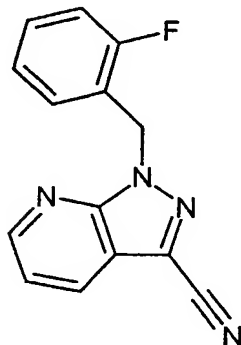
20

R_f (SiO₂, T1E1): 0.83

3. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid

- 5 10.18 g (34 mmol) des in Beispiel 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, TIEI): 0.33

10 4. Herstellung von 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 15 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit

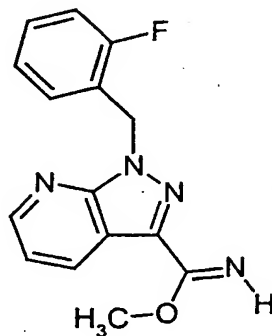
gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81°C

5 $R_f(\text{SiO}_2, \text{TIE1}): 0.74$

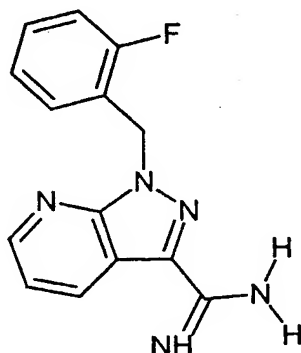
5. Herstellung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid-säuremethylester



10

Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (aus Beispiel 4) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung
15 direkt für die nächste Stufe ein.

6. Herstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin
(Verbindung II)



5

Die aus Beispiel 5 erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den

10

Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

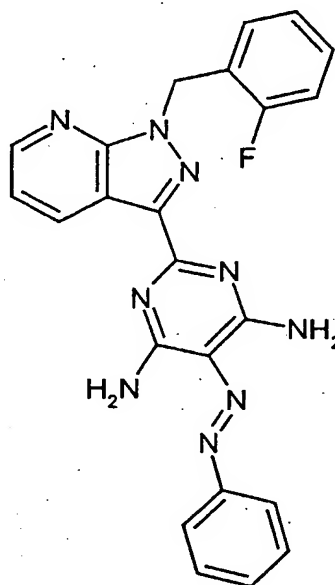
Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

15

Smp.: 86°C

R_f (SiO₂, T1EtOH1): 0.08

7. Herstellung von von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin

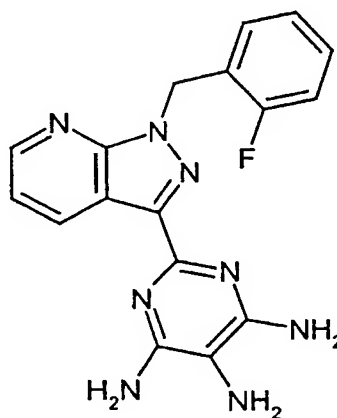


5

Man gibt zu einer gerührten Lösung von 21.92 g (71.7 mmol) 1-(2-Fluorobenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin in Toluol aus Beispiel 6 3.87 g Natrium-methanolat und anschließend 12.2 g (71.7 mmol) Phenylazomalononitril (L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 533). Man rührt über Nacht bei 110°C und lässt abkühlen. Der hierbei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 23 g (73 % d.Th.) der Zielverbindung.

10

8. Darstellung von 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin Trihydrochlorid (Verbindung (III))

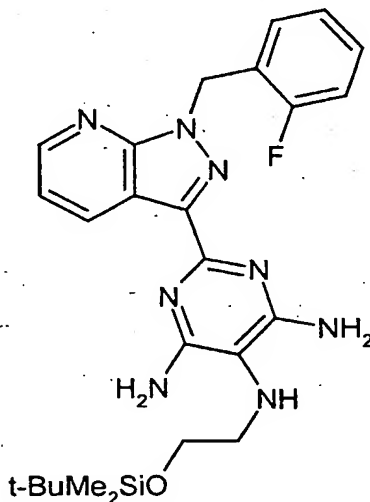


5

5 g (11.38 mmol) 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-[(E)-phenyldiazenyl]-4,6-pyrimidindiamin aus Beispiel 7 werden mit 800 mg 50 proz. Raney-Nickel in Wasser in 60 ml DMF 22 Stunden lang bei 65 bar Wasserstoffdruck und 62°C hydriert. Man saugt vom Katalysator über Kieselguhr ab, dampft die Lösung im Vakuum ein und rührt mit 5 N HCl. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 3.1 g (59.3 % d. Th.) der Zielverbindung. Die freie Base erhält man durch Ausschütteln mit verdünnter NaHCO₃-Lösung und extrahieren mit Essigester. Der in beiden Phasen unlösliche Feststoff wird abgesaugt. Auch die Essigesterphase enthält geringe Mengen der freien Base.

15

9. Darstellung von N5-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin



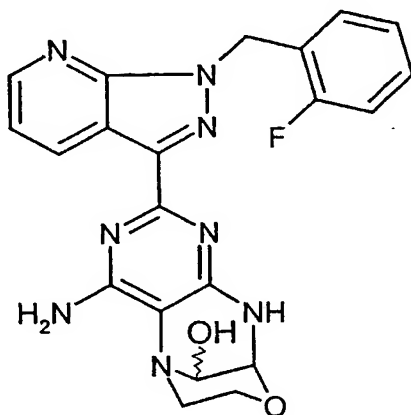
5

10

15

Man löst 6 g (17.13 mmol) 2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin aus Beispiel 8 in 200 ml Methanol und gibt 3.28 g (18.84 mmol) t-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyd hinzu. Anschließend werden 30g Molsieb, und nach 10 Minuten 1.35 g (22.26 mmol) Natriumcyanoborhydrid sowie 4 ml Eisessig hinzugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dekan-
tiert vom Molsieb ab, gibt 35 g Kieselgel hinzu und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird auf einer SiO₂-Säule mit Toluol/Essigester = 5:1 -> Essigester Gra-
dienten chromatographiert. Man erhält nach einer Vorfraktion (R_f[SiO₂, Toluol/Essigester=1:1]=0.67; Bis(TBDMS-Oxyethyl)-Verbindung) als Hauptfraktion 3.3 g (37.9 % d.Th.) eines gelben Feststoffes
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester = 1:1): 0.27 und 0.22 (Doppelfleck, im UV stark leuchtend).

10. Darstellung von 3-Amino-5-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-10-oxa-1,4,6,8-tetraazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-13-ol
(Verbindung I)



(I)

5

Man löst 1.5 g (2.95 mmol) N5-(2-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-4,5,6-pyrimidintriamin aus Beispiel 9 in 20 ml Tetrahydrofuran (THF), gibt 2.68 ml (2.95 mmol) einer 1.1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzu und rührt 2 Stunden lang bei Raumtemperatur. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt vollständigen Umsatz zu einem neuen Hauptprodukt, 2-({4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}amino)ethanol (R_f [SiO₂, Essigester]=0.12; Edukt:0.7).

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 2.85 (m, 2H, CH₂), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.8 (t, 1H), 5.8 (s, 2H, CH₂Ph), 6.15 (s, 4H, 2 NH₂), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.6 (dd, 1H, pyrazolopyridin H6), 9.05 (dd, 1H, pyrazolopyridin H4).

15

Anschließend gibt man unter Rühren unter Argon 693 mg (0.69 ml, 2.95 mmol) einer 40 proz. wässrigen Glyoxalhydratlösung hinzu und rührt über Nacht. Im HPLC ist vollständiger Umsatz zu zwei neuen Hauptprodukten zu erkennen. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-8 Säule mit einem Gradienten von Acetonitril/Wasser=10/90 -> 90/10 eluiert. Die zweite Fraktion enthält die gewünschte Verbindung. Sie wird im Vakuum vom Acetonitril-Anteil befreit und das

20

ausgefallene Produkt aus der wässrigen Lösung abgesaugt und mit Ether gewaschen.
Man erhält 150 mg eines schwachgelben Pulvers.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN, Austausch mit MeOH): δ= 3.0 (m, 1H), 3.18(m, 1H),
3.22-3.34(m, 2H), 4.5(s, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.8 (s, 2H, CH₂), 5.95 (d, 1H, Austausch.,
OH), 6.2(breites s, 2H, Austausch, NH₂), 7.11 (m, 2H, 2-fluorbenzyl), 7.22 (m, 2H,
fluorbenzyl), 7.34 (dd, 1H, pyrazolopyridin H5), 8.05 ppm(1H, d, Austausch, OH),
8.6 (dd, 1H, pyrazolopyridin H6), 9.05 (dd, 1H, pyrazolopyridin H4).

Biologische Untersuchungen

1. Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase
(sGC) durch die erfindungsgemäße Verbindung wurde nach der in folgender
Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M.
Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified
soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-
1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999) 14.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der
Basalaktivität angegeben.

Tabelle 1

Verbindung (I)	Konzentration (µM)						
	0.0001	0.001	0.01	0.1	1	10	100
Stimulationsfaktor	1,5	1,2	1,8	4,1	29,5	120	160

2. Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und
5 einzeln unter Vorspannung in 5 ml - Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) verbracht: *NaCl*: 119; *KCl*: 4,8; *CaCl₂ x 2 H₂O*: 1; *MgSO₄ x 7 H₂O*: 1,4; *KH₂PO₄*: 1,2; *NaHCO₃*: 25; *Glucose*: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert,
10 sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus
15 wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC_{50}).

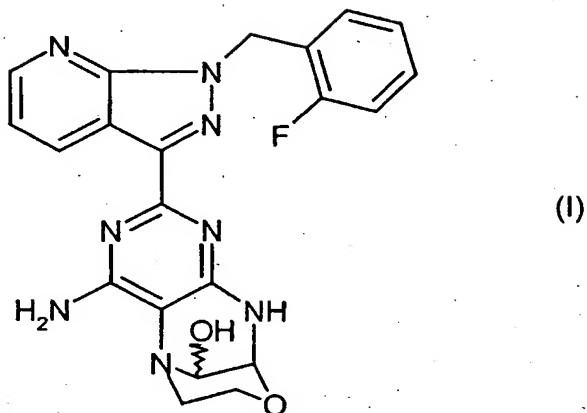
Verbindung (I): $IC_{50} = 1200 \text{ nM}$

3. Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt und in die Femoralvene ein
25 Katheter zur Substanzgabe. Die zu prüfende Substanz wird in Transcutol/Cremophor/EL/H₂O (10%/10%/80%) in einem Volumen von 1 ml/kg intravenös verabreicht. Verbindung (I) induziert eine dosisabhängige und langanhaltende Blutdrucksenkung an Ratten. Nach intravenöser Gabe von 0.1 mg/kg und 0.3 mg/kg wurde eine maximale Blutdrucksenkung von -17 mm bzw. - 41 mm Hg beobachtet.

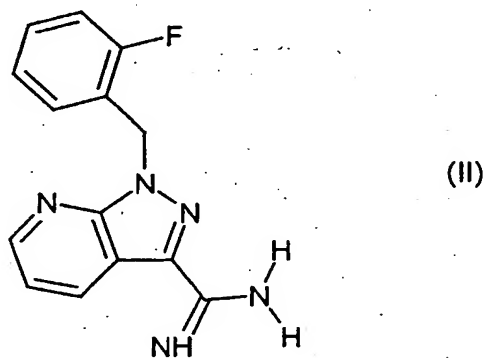
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

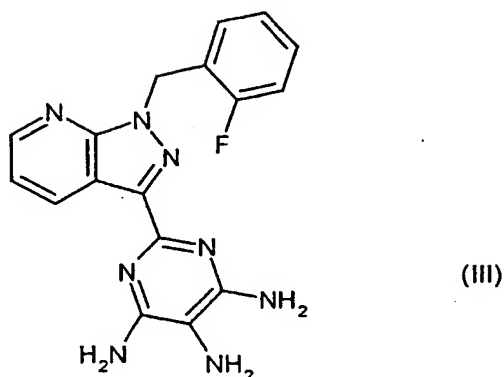


sowie deren Isomere, Hydrate und Salze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (II)



mit Phenylazomalondinitril in Gegenwart einer Base und anschließende Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators zu der Verbindung der Formel (III)



umgesetzt wird, und diese anschließend durch Reaktion mit einem hydroxyl-
geschützten 2-Hydroxyacetaldehyd, Reduktion der erhaltenen Iminogruppe,
5 Abspaltung der Hydroxy-Schutzgruppe und Umsetzung mit Glyoxal in die
Verbindung der Formel (I) überführt wird.

3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

10 4. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass
man die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit
üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform über-
führt.

15 5. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in
Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

6. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in
Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosin-
monophosphat (cGMP) inhibieren.
20

7. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung
von Arzneimitteln.

8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.
- 10 10. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 15 11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.
12. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
- 20 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Verbindung der Formel (I) in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/04418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D498/18 A61K31/535 A61P9/12 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 34 045 A (BAYER) 3 February 2000 (2000-02-03) page 5, line 20 - line 48; claims; examples ---	1-13
Y	WO 98 23619 A (BAYER) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application page 27, line 24 -page 29, line 24; claims; examples ---	1-13
Y	WO 98 16223 A (BAYER) 23 April 1998 (1998-04-23) cited in the application page 9, line 25 -page 10, line 20; claims; examples --- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2001

Date of mailing of the international search report

10/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 01/04418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	DE 199 20 352 A (BAYER) 9 November 2000 (2000-11-09) page 2, line 47 -page 3, line 11; claims; examples -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19834045 A	03-02-2000	AU 5160499 A WO 0006567 A EP 1104421 A	21-02-2000 10-02-2000 06-06-2001
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A AU 729642 B AU 5482398 A BR 9714363 A CN 1238773 A CZ 9901850 A EP 0944631 A HU 0000562 A NO 992400 A SK 67699 A TR 9901172 T TW 403746 B	28-05-1998 08-02-2001 22-06-1998 21-03-2000 15-12-1999 11-08-1999 29-09-1999 28-10-2000 19-05-1999 14-02-2000 23-08-1999 01-09-2000
WO 9816223 A	23-04-1998	DE 19642255 A AU 733967 B AU 5049498 A BR 9712304 A CZ 9901292 A EP 0932403 A HU 9903885 A JP 2001502318 T NO 991685 A PL 332719 A SK 46599 A TR 9900782 T US 6180656 B	16-04-1998 31-05-2001 11-05-1998 31-08-1999 14-07-1999 04-08-1999 28-11-2000 20-02-2001 09-04-1999 11-10-1999 14-02-2000 21-07-1999 30-01-2001
DE 19920352 A	09-11-2000	AU 4554500 A WO 0066582 A	17-11-2000 09-11-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D498/18 A61K31/535 A61P9/12 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 34 045 A (BAYER) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 5; Zeile 20 - Zeile 48; Ansprüche; Beispiele ---	1-13
Y	WO 98 23619 A (BAYER) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 27, Zeile 24 -Seite 29, Zeile 24; Ansprüche; Beispiele ---	1-13
Y	WO 98 16223 A (BAYER) 23. April 1998 (1998-04-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 25 -Seite 10, Zeile 20; Ansprüche; Beispiele ---	1-13
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Helps, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	DE 199 20 352 A (BAYER) 9. November 2000 (2000-11-09) Seite 2, Zeile 47 -Seite 3, Zeile 11; Ansprüche; Beispiele -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 01/04418

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19834045 A	03-02-2000	AU 5160499 A WO 0006567 A EP 1104421 A	21-02-2000 10-02-2000 06-06-2001
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A AU 729642 B AU 5482398 A BR 9714363 A CN 1238773 A CZ 9901850 A EP 0944631 A HU 0000562 A NO 992400 A SK 67699 A TR 9901172 T TW 403746 B	28-05-1998 08-02-2001 22-06-1998 21-03-2000 15-12-1999 11-08-1999 29-09-1999 28-10-2000 19-05-1999 14-02-2000 23-08-1999 01-09-2000
WO 9816223 A	23-04-1998	DE 19642255 A AU 733967 B AU 5049498 A BR 9712304 A CZ 9901292 A EP 0932403 A HU 9903885 A JP 2001502318 T NO 991685 A PL 332719 A SK 46599 A TR 9900782 T US 6180656 B	16-04-1998 31-05-2001 11-05-1998 31-08-1999 14-07-1999 04-08-1999 28-11-2000 20-02-2001 09-04-1999 11-10-1999 14-02-2000 21-07-1999 30-01-2001
DE 19920352 A	09-11-2000	AU 4554500 A WO 0066582 A	17-11-2000 09-11-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)